

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1910-1911 — N° 91.

DES INJECTIONS
DE
DIOXYDIAMIDOARSÉNOBENZOL

MANUEL OPÉRATOIRE ET ACCIDENTS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 25 mars 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles CHEVALIER-SEYVET

Ancien externe des hôpitaux de Lyon

Né le 23 novembre 1884, à Romans (Drôme)



MALOINE, ÉDITEUR

LYON

Rue de la Charité, 6

PARIS

Rue de l'École-de-Médecine, 25

1911

DES INJECTIONS
DE
DIOXYDIAMIDOARSÉNOBENZOL

MANUEL OPÉRATOIRE ET ACCIDENTS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546715_0033

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1910-1911 — N° 91.

DES INJECTIONS
DE
DIOXYDIAMIDOARSÉNOBENZOL

MANUEL OPÉRATOIRE ET ACCIDENTS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 25 mars 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles CHEVALIER-SEYVET

Ancien externe des hôpitaux de Lyon

Né le 23 novembre 1884, à Romans (Drôme)



MALOINE, ÉDITEUR

LYON

Rue de la Charité, 6

PARIS

Rue de l'École-de-Médecine, 25

1911

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN.
COURMONT (J.) ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales		ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements		BARD.
Clinique ophtalmologique		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		JABOULAY.
Clinique des maladies mentales		FABRE.
Clinique des maladies des enfants		ROLLET.
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS.
Physique médicale		PIERRET.
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL.
Chimie organique et Toxicologie		POLLOSSON (A.).
Matière médicale et Botanique		CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ.
Anatomie		MOREL.
Anatomie générale et Histologie		BEAUVISAGE.
Physiologie		GUIART.
Pathologie interne		TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales		RENAUT.
Anatomie pathologique		MORAT.
Médecine opératoire		COLLET.
Médecine expérimentale et comparée		COURMONT (P.)
Médecine légale		PAVIOT.
Hygiène		POLLOSSON (M.).
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacologie		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		PIC.
		FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.
Maladies des voies urinaires	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agrégé.
Propédeutique chirurgicale	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Matière médicale	MOREAU,	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN.	—

AGRÉGÉS

MM. SAMBUC,	MM. J. LEPINE.	MM. LATARJET.	MM. MOURIQUAND.
REGAUD.	LESIEUR.	BRETIN.	ARLOING (F.).
COMMANDEUR.	MARTIN (Et.).	LERICHE.	GUILLEMAUD.
GAYET.	LAROYENNE.	THEVENOT.	
NEVEU-LEMAIRE.	VORON.	TAVERNIER.	
PATEL.	NOGIER.	CADE.	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. NICOLAS, Président; M. LANNOIS, Assesseur;
MM. CADE et F. ARLOING, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A mon Président de thèse

Monsieur le Professeur NICOLAS

Professeur de clinique des maladies cutanées et syphilitiques
à la Faculté de médecine

A mes Maîtres dans les hôpitaux

M. le Docteur VIGNARD, chirurgien des hôpitaux.

M. le Professeur agrégé GANGOLPHE, chirurgien-major de l'Hôtel-Dieu.

M. le Professeur VALLAS, chirurgien-major de l'Hôtel Dieu.

M. le Professeur LANNOIS, médecin des hôpitaux.

M. le Professeur TEISSIER, médecin des hôpitaux.

M. le Professeur agrégé CHATIN, médecin des hôpitaux.

Que nous remercions sincèrement de l'intérêt qu'ils nous ont porté et des leçons dont nous avons profité pendant notre externat. Nous les prions d'agréer ce faible témoignage de notre reconnaissance.

Nous remercions également M. le Docteur MOUTOT, chef de clinique de l'Antiquaille, qui a dirigé notre travail et nous a communiqué ses observations.

INTRODUCTION

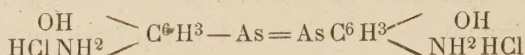
Nous n'avons pas eu l'intention de faire dans ce travail une revue générale de la question du « 606 »; à l'heure actuelle, les documents sont trop nombreux, et de tous ces documents, on ne peut déduire aucune conclusion certaine. Cependant, la majorité des syphiligraphes qui ont expérimenté le produit sont à peu près d'accord pour affirmer que, si le 606 ne guérit pas complètement la syphilis, comme certains journaux l'avaient affirmé, si ce n'est pas la « *therapia sterilisans magna* », comme l'aurait voulu Erlich, c'est du moins un médicament utile, donnant de très bons résultats immédiats dans le traitement des lésions syphilitiques.

Partant de ce principe que le 606 est utile dans certains cas pour combattre les accidents syphilitiques, nous ne nous occuperons que de son mode d'emploi et des accidents qu'il peut occasionner. Après avoir indiqué rapidement les propriétés physiques et chimiques du médicament, nous étudierons successivement : les doses à employer, les différents procédés d'injection, avec les accidents locaux propres à chaque procédé, puis les accidents généraux dus à la toxicité du produit; et nous essaierons, après avoir comparé les avantages et les inconvénients de chaque procédé, d'en déduire quelques indications pratiques.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE GÉNÉRALE DU 606. — POSOLOGIE

Le 606 est un sel acide, c'est du dichlorhydrate de dioxydiamidoarsénobenzol, dont voici la formule :



Au point de vue physique, c'est une poudre jaune, très fine, ressemblant à du soufre pulvérisé. Ehrlich a été le seul, au début, à livrer de l'arsénobenzol; le médicament était contenu dans des tubes en verre, fermés à la lampe, après avoir fait le vide, et étiquetés 606 Id ou 606 Hg; actuellement, le 606 d'Ehrlich est livré par une société sous le nom de salvarsan. Mais d'autres chimistes fabriquent également du dioxydiamidoarsénobenzol et le livrent, dans le commerce, sous le nom de novarsan Duccatte, arsénobenzol Billon Poulenc, etc. Quoique ne voulant pas faire une étude comparative de ces différents produits, nous dirons qu'ils ont été employés suivant les mêmes techniques, et qu'ils paraissent avoir les mêmes réactions.

Toutes ces préparations sont conservées dans le vide, ou dans un gaz inerte tel que l'azote. Les tubes fermés à la lampe ne doivent être ouverts qu'au moment d'être employés. Eitner a eu un accident assez grave à la suite

de l'emploi du contenu d'un tube ouvert quelques jours auparavant. Les expériences sur les animaux ont montré également le danger qu'il y a à se servir de 606 exposé à l'air; le produit est instable, et il se forme une nouvelle composition arsenicale beaucoup plus toxique. Il nous est permis même de nous demander si, spontanément, à la longue, et bien qu'à l'abri de l'air, ce produit ne se décompose pas : le contenu d'un tube datant de plus de quatre mois et provenant du laboratoire d'Ehrlich n'a pu être dissous complètement dans une quantité de soude supérieure à celle employée normalement, et la réaction générale de l'organisme a été beaucoup plus marquée à la suite de l'injection (obs. VII).

Certains auteurs ont essayé de conserver le 606 en solution : Treupel et Beisclé, dans du sucre de raisin ; Martin et Darré, dans la solution de soude et de sérum physiologique prête à injecter. Le novarsan Ducatte est également livré en suspension huileuse pouvant se conserver quelques semaines. Sans doute réalisera-t-on des progrès sérieux dans cette voie, qui éviteront la préparation extemporanée de la solution telle qu'on la pratique aujourd'hui.

Posologie.

Les premiers expérimentateurs ont employé d'assez faibles doses d'arsénobenzol : 30 à 40 centigrammes; devant la tolérance de l'organisme, on a peu à peu augmenté la quantité de médicament. On a constaté également que des doses plus fortes donnaient de meilleurs résultats. La réaction de Wassermann devient plus sûrement et plus rapidement négative; (Janselme et Touraine.)

D'autre part, les accidents n'ont pas paru plus graves ni plus fréquents. Aujourd'hui, la plupart des syphili-graphes injectent 50 à 80 centigrammes, suivant la méthode, l'âge et l'état général du sujet. Duhot conseille d'injecter 14 milligrammes de 606 par kilogramme d'individu sain et 10 milligrammes seulement par kilogramme d'individu taré; sans dépasser 1 gramme. Ehrlich et Neisser, au Congrès de Königsberg, ont donné comme dose maxima, 1 gramme à 1 gr. 20. La dose des injections intra-veineuses doit être légèrement inférieure. Chez l'enfant, Ehrlich conseille d'injecter 8 milligrammes par kilogramme.

Certains auteurs ont préconisé des doses progressives; si cette méthode peut donner de bons résultats dans les maladies du système nerveux en particulier, en évitant des accidents graves (Leredde), il n'en est pas de même dans la majorité des cas. Ehrlich a toujours été partisan de la dose massive d'emblée; de cette manière, les spirochôtes ne peuvent s'habituer au médicament et devenir arséno-résistants, ce qui pourrait se produire avec de faibles doses répétées. MM. Ravaut et Weisseback ont signalé des faits en faveur de cette théorie: les sujets traités auparavant par l'hectine sont moins sensibles au 606, son action est beaucoup moins efficace; de même, les deuxième et troisième injections de 606 donnent de moins bons résultats que la première. Ils en concluent qu'il faut faire deux injections à quelques jours d'intervalle, puis avoir recours à la médication mercurielle, si l'efficacité n'a pas été suffisante.

En somme, bien qu'à l'heure actuelle la question de la posologie du 606 ne soit pas résolue, on peut admettre

comme moyenne des doses de 60 à 70 centigrammes pour un individu sain de 70 kilogrammes; on peut admettre également que la dose injectée dans les muscles peut être un peu supérieure à celle injectée dans le système veineux.

Sans vouloir préciser les détails d'un traitement méthodique par le 606, on peut dire qu'il y a lieu de faire d'abord une injection intra-veineuse, suivie, à brève échéance, d'une injection intra-musculaire. L'avenir nous apprendra quand il est nécessaire de reprendre les injections.

CHAPITRE II

DIFFÉRENTS PROCÉDÉS D'INJECTION ET LEURS ACCIDENTS PROPRES

L'arsénobenzol est un sel acide. L'Id était insoluble dans l'eau, aussi, s'est-on servi d'alcool méthylique pour le dissoudre; actuellement, l'Hy et les nouveaux produits sont solubles dans l'eau, et donnent une solution acide que l'on peut injecter. L'acidité provoquant la douleur, Wechselmann a neutralisé la solution par la soude; l'acide chlorhydrique se combine avec la soude et le dioxydianidoarsénobenzol n'est plus un dichlorhydrate, mais une base neutre; mais cette base est insoluble dans l'eau et l'arsénobenzol est en suspension. Ehrlich et Alt ont redissous cette base dans une solution alcaline.

Par conséquent, nous avons à étudier trois sortes de procédés :

- 1° Injection neutre insoluble.
- 2° Injection d'une solution acide.
- 3° Injection d'une solution alcaline.

Nous compléterons l'étude de ces trois principaux procédés par celle des injections huileuses et des injections intra-veineuses.

1° Injections neutres insolubles.

Procédé de Wechselmann et Lange. — On triture dans un mortier, avec un pilon, le 606; puis on ajoute goutte à goutte environ 1 cc. de soude normale du commerce. On obtient ainsi un liquide onctueux, dans lequel le 606 est dissous. On verse alors goutte à goutte de l'acide acétique glacial pur, de façon à neutraliser approximativement le mélange; cette neutralisation est indiquée par la décoloration de la phénolphthaléine, 12 à 15 gouttes suffisent à l'obtenir. A ce moment, on ajoute 2 cc. d'eau distillée, en remuant toujours avec le pilon, de façon à bien mettre en suspension le précipité. On a alors une liqueur pulvérulente ressemblant à un lait de soufre. On recherche la réaction de la préparation au moyen de la phénolphthaléine ou du papier tournesol, et on neutralise exactement le mélange en ajoutant goutte à goutte, soit de la lessive de soude décinormale, si la réaction est acide, soit de l'acide acétique à 1 p. 100 si la réaction est alcaline. Le mélange contient deux précipités : la base du 606 et de l'acétate de soude absolument inoffensif. Wechselmann a complété ce procédé en centrifugeant la préparation obtenue et en délayant le culot dans du sérum physiologique. La douleur serait alors nulle; mais il faut pour cela un outillage de laboratoire.

Technique de Blaschko. — Blaschko a recherché quelle est la quantité de soude nécessaire pour neutraliser le sel acide qu'est le 606; il faut, dit-il, 9 centigrammes d'une solution de soude à 20 p. 100 pour neutraliser 10 centigrammes d'arsénobenzol. Il triture la poudre avec

la quantité de soude voulue, ajoute 5 cc. d'eau distillée et recherche la réaction de la préparation. Elle doit être très légèrement alcaline, de façon à influencer le papier à la phénolphtaléine, sans toutefois être suffisante pour bleuir le papier rouge de tournesol, qui est moins sensible. Pour arriver à ce résultat, il emploie soit la soude, soit l'acide chlorhydrique pur, suivant que la réaction est trop acide ou trop alcaline.

Technique de Léri. — Pour éviter d'employer des burettes graduées, Léri compte par gouttes sa solution de soude. Il faut verser sur le 606 autant de fois II gouttes de lessive de soude à 40 p. 100 qu'il y a de fois 10 centigrammes de produit. Il triture longuement, écrase les grumeaux, puis précipite l'excès de soude par l'acide acétique; il verse I goutte à I goutte et demie d'acide acétique cristallisable par 10 centigrammes de produit. Il se forme un produit boueux. Il faut alors ajouter 3 à 4 cc. d'eau distillée et s'assurer que la neutralisation est parfaite. On neutralise exactement avec des solutions diluées de soude ou d'acide acétique.

Technique de Michaelis et Lesser. — Ces auteurs commencent par dissoudre le 606 dans l'eau, puis ajoutent de la soude en quantité suffisante pour obtenir une solution limpide après avoir passé par un stade de précipitation. Ils neutralisent ensuite par l'acide acétique. Cette technique a l'inconvénient d'exiger un volume de liquide trop considérable : 15 à 20 cc.

Technique d'Emery et Pépin. — Ils modifient la technique de Blaschko et d'Herxheimer en apportant davan-

tage de précision dans la neutralisation exacte de l'HCl par la soude. Pour cela, ils se servent d'une burette spéciale contenant, dans un tube calibré, d'une longueur de 16 centimètres, un volume de 5 cc., avec division en vingtièmes de centimètre cube. Ils emploient la solution de soude normale à 40 p. 100 au lieu de la solution concentrée à 20 p. 100 de Blaschko. Ils arrivent ainsi à ajouter à la poudre la quantité de soude qui est presque exactement la quantité nécessaire à la saturation des deux molécules d'HCl du 606. Ils avouent cependant qu'il peut y avoir des causes d'erreur et qu'il faut toujours faire l'épreuve de la phénolphtaléine, et compléter la neutralisation s'il y a lieu.

Il semblerait donc que cette instrumentation délicate n'est pas indispensable, puisqu'il faut néanmoins tâtonner pour obtenir la neutralisation exacte.

Technique de MM. Nicolas et Moutot. — L'exposé de tous ces procédés pourrait faire croire que la préparation d'une injection neutre insoluble est fort compliquée, délicate, et d'assez longue durée. En réalité, il n'en est rien, et point n'est besoin d'un matériel très spécial, et surtout d'une aussi grande précision que celle réclamée par quelques auteurs. Il n'y a pas un gros avantage à neutraliser exactement le dichlorhydrate d'emblée, et à calculer par conséquent la quantité exacte de soude à employer; c'est un résultat que l'on peut difficilement atteindre. Pourvu qu'on obtienne une suspension neutre, cela suffit. Les quelques gouttes de soude en excès, inutiles à la neutralisation de l'acide chlorhydrique de l'arsénobenzol, se combinent avec l'acide acétique pour former un précipité d'acétate de soude absolument inoffensif et indolore.

Voici le procédé, assez simple, que nous avons vu couramment employer à la clinique de l'Antiquaille par MM. Nicolas et Moutot.

a) *Instrumentation.* — Un petit mortier et son pilon, analogues à ceux dont se servent les dentistes pour faire leurs amalgames, ou bien, un simple verre conique, le tout stérile.

Deux compte-gouttes stérilisés.

Une solution de soude à 40 p. 100; ce titre est choisi parce que cette solution est normalement stérile; mais comme, pour la commodité de la préparation, cette solution est trop concentrée, on y ajoute une quantité égale d'eau distillée stérilisée.

Acide acétique pur.

Acide acétique à 1 p. 100.

Papier tournesol bleu et rouge.

Seringue en verre de 5 à 10 cc. stérilisée.

Aiguille en platine pour injections intra-musculaires, de gros calibre, pour éviter qu'elle soit obstruée par le 606 en suspension.

b) *Téchnique.* — On verse la dose de 606 dans le mortier. On triture avec le pilon d'abord à sec, puis en ajoutant goutte à goutte environ X gouttes de notre solution de soude pour une dose de 60 centigrammes de 606. On obtient une préparation ayant l'aspect d'un mastic homogène, que l'on reprend immédiatement, sans laisser dessécher, par 4 cc. d'eau distillée stérilisée, versée goutte à goutte. On a alors le dioxydiamidoarsénobenzol en très fine suspension, et la réaction au tournesol est franchement alcaline. A ce moment, en continuant à triturer, on

ajoute 1 goutte d'acide acétique pur; suivant les cas, tantôt la solution est trouvée neutre, tantôt elle persiste encore alcaline; suivant que cette alcalinité est plus ou moins prononcée, on ajoute encore 1 goutte d'acide acétique pur, ou une ou plusieurs gouttes d'acide acétique à 1 p. 100, en recherchant la réaction au tournesol. Si par hasard on avait trop acidifié, on ramènerait prudemment à l'état neutre par l'addition d'une ou deux gouttes d'une solution de soude très étendue. En se conformant rigoureusement à ces données, il est rare qu'on ait à tâtonner beaucoup.

L'injection est aspirée dans la seringue, avec un demi à 1 cc. d'eau distillée stérilisée, on rince le mortier et on aspire de nouveau. On a ainsi un volume total de 5 cc. environ, que l'on peut injecter en un seul point.

Les fabricants de dioxydiamidoarsénobenzol livrent maintenant avec leurs produits des ampoules contenant des solutions neutralisantes en quantité exactement nécessaire pour une dose fixe d'arsénobenzol. Les manipulations sont ainsi réduites au minimum. Nous n'avons pas vu expérimenter ces nouvelles préparations, aussi ne pouvons-nous pas les apprécier.

En tout cas, quel que soit le procédé employé, il faut toujours faire toutes les préparations avec une asepsie minutieuse, n'employer que des instruments et des solutions stériles.

Avant d'injecter, il faut faire l'asepsie de la région à la teinture d'iode; examiner le malade, le faire étendre sur un lit ou sur une table d'opération, de façon à éviter les syncopes.

Où doit-on faire l'injection. — Les premières injections d'arsénobenzol en suspension neutre ont été faites dans la région inter-scapulaire. Bayet avait essayé la région du flanc, mais il y a renoncé en raison de la douleur et de la gêne respiratoire qu'elles provoquaient. En somme, les injections sous-cutanées n'ont qu'un point d'élection, c'est la région située entre l'omoplate et la colonne vertébrale. Nous verrons dans le paragraphe suivant les accidents auxquels elles ont donné lieu, d'où tendance à les remplacer de plus en plus par les intra-musculaires. Ces dernières sont pratiquées le plus souvent dans les muscles fessiers, et comme les injections mercurielles, dans la région la plus éloignée du sciatique et des vaisseaux. Duhot conseille de choisir comme lieu d'élection un point sur une ligne allant de l'épine iliaque antérieure et supérieure, au sommet du pli interfessier, à l'union du tiers externe et du tiers moyen. Milhan conseille de faire les injections dans la région lombaire, qui est moins riche en nerfs et, par conséquent, moins sensible à la douleur.

Parmi celles que nous avons vu pratiquer, les premières ont été faites sous-cutanées, dans la région interscapulaire; les autres dans les muscles fessiers. Ces dernières doivent être faites exactement dans le muscle; il faut prendre garde à ne pas faire pénétrer l'aiguille trop profondément et à injecter ainsi l'arsénobenzol dans le tissu cellulaire sous-musculaire; le contenu de l'injection se répandrait ainsi beaucoup plus rapidement, serait plus douloureux et risquerait davantage de fuser vers le sciatique. De même, le volume trop considérable de l'injection peut provoquer des douleurs, et risque davantage d'atteindre le sciatique en se diffusant.

ACCIDENTS LOCAUX DES INJECTIONS INSOLUBLES

Les phénomènes généraux, réaction de l'organisme au médicament, et communs à tous les procédés d'injection, seront étudiés plus loin, qu'il nous suffise de dire ici qu'ils sont en général assez peu marqués à la suite des injections neutres insolubles, et ceci s'explique très bien par ce fait que la poudre en suspension injectée ne se répand pas brusquement dans tout le corps, mais se dissout peu à peu localement, au contact des liquides organiques, et n'arrive que par très faibles doses dans le système circulatoire.

D'autre part, la réaction locale immédiate n'est pas très marquée non plus; le contact d'un produit neutre est bien toléré par les tissus et ne provoque qu'une douleur supportable, insignifiante dans quelques cas (obs. III, IV et X). Mais si la douleur immédiate est peu intense, il n'en est pas de même, dans certains cas, les jours suivants et, en particulier, lorsque l'injection a été sous-cutanée. Il se produit, au bout de deux ou trois jours une réaction inflammatoire avec rougeur, douleur, empatement de la région (obs. III) pouvant s'arrêter à ce stade, mais pouvant aussi arriver à la formation d'un véritable abcès. Milian a bien étudié cet abcès arsenical, qu'il a vu chez plusieurs sujets injectés, en particulier à la suite d'injections sous-cutanées pratiquées à la face externe de la cuisse. Les phénomènes inflammatoires atteignent leur maximum au huitième jour, puis la lésion se collecte et devient fluctuante. La ponction laisse écouler un liquide rougeâtre, fluide, qui se reforme rapidement. A ce mo-

ment, on peut voir l'abcès évoluer de deux façons : ou bien se limiter et diminuer peu à peu en laissant une nodosité noirâtre, ou bien, lorsque la dose a été un peu forte, s'étendre, la peau s'amincir et s'escarrifier; on a alors une nécrose étendue, longue à se réparer. (Milian, Bayet.)

Mais là ne se borne pas l'action du 606, à la suite des injections sous-cutanées. Les sujets qui échappent à cette réaction locale immédiate échappent rarement à une autre réaction locale tardive, à la nécrose du lieu injecté. Le 606 en suspension neutre produit une nécrose des tissus avoisinants, qui se répare ordinairement par la production d'un tissu fibreux enkystant le foyer. Cet enkystement peut évoluer de deux façons : ou bien diminuer de volume peu à peu en ne laissant qu'un petit nodule dur et indolore (obs. III), ou bien se ramollir et devenir douloureux (obs. I et II). Ces kystes ponctionnés laissent écouler soit un liquide clair, jaunâtre, analogue à une solution de 606, soit un pus hématique couleur chocolat. Dans un de ces cas (obs. I), on a été obligé d'enucléer la masse enkystée, et l'on a trouvé une coque fibreuse du volume d'un œuf de poule à parois épaisses d'un centimètre et demi, contenant un liquide épais, d'apparence hématique.

Ces accidents d'une certaine importance et aussi les douleurs plus fréquentes dans les injections sous-cutanées ont fait rejeter ce procédé, et l'ont fait remplacé par l'injection intra-musculaire. Mais pareils accidents ne sont-ils pas à redouter? Il est incontestable que même dans les injections intra-musculaires, il se produit de la nécrose; elle se répare sans doute plus facilement par du tissu fibreux, a une moins grande tendance à la suppu-

ration, mais peut-on dire qu'il n'y aura jamais formation d'un abcès ? et dans ce cas, l'intervention ne sera-t-elle pas encore plus difficile et plus grave, si le pus fuse dans les régions profondes, s'il se produit des décollements étendus ? (Nicolas et Moutot.)

2° Injections d'une solution acide.

C'est le premier procédé qui a été employé par Ehrlich lui-même; c'est évidemment de beaucoup le plus rapide, c'est celui qui exige le moins de manipulations. Au début, le 606 était insoluble dans l'eau. Ehrlich employa pour le dissoudre l'alcool méthylique, V à VI gouttes étaient suffisantes pour une dose moyenne d'arsénobenzol. Il ajoutait quelques centimètres cubes d'eau distillée et injectait la solution dans les muscles. Ce procédé est aujourd'hui complètement abandonné, parce que l'alcool méthylique peut occasionner des accidents, comme nous le verrons tout à l'heure, et parce qu'il est inutile, puisque le nouveau 606 Hy est soluble dans l'eau. Il ne reste donc qu'un seul procédé pour injecter l'arsénobenzol en solution acide, c'est celui qui a été employé par beaucoup de syphiligraphes; il consiste simplement à dissoudre le produit dans l'eau distillée. Taëge et quelques auteurs allemands ajoutent un peu de glycérine.

Voici comment nous avons vu pratiquer les injections acides à la clinique de l'Antiquaille. On dissout simplement la dose de 606 dans 5 cc. d'eau distillée stérilisée, en agitant le produit pour éviter la formation de grumeaux, et en prenant toutes les précautions nécessaires à une asepsie parfaite de la solution à injecter. L'injec-

tion est faite dans les muscles de la région fessière, en prenant soin de bien piquer dans le muscle et non dans du tissu cellulaire, et après s'être assuré qu'il ne s'écoule pas de sang par l'aiguille.

Accidents des injections acides. — Il en est quelques-uns dus à l'alcool méthylique, qui ne se renouvelleront pas, puisqu'il est complètement abandonné aujourd'hui; ce sont des troubles oculaires graves, tels que névrite optique et amaurose définitive, signalés par Von Grosz de Pest; des phénomènes d'intoxication, avec rétention d'urine, albuminurie, ténésme rectal observés chez 14 malades par Bohac et Sobotka.

En dehors de l'alcool méthylique, l'acidité de la solution présente aussi des inconvénients. La douleur est, en général, assez vive (obs. XIV, XVI, XVII), elle débute immédiatement après l'injection et persiste pendant plusieurs jours, empêchant le malade de marcher et de dormir; les injections faites dans la région sous-scapulaire ont occasionné des douleurs intercostales très violentes, un syndrome gastrique, et même des paralysies passagères. La réaction locale est souvent violente; on a de la rougeur et de l'œdème de la peau, des empâtements étendus. Il doit, en effet, se produire, au niveau de l'injection, des réactions chimiques entre cette solution acide et le milieu organique; Ravaut a remarqué qu'en mélangeant une solution de 606 acide avec du sérum sanguin, il se forme un abondant précipité qui se redissout en milieu très nettement alcalin; de même, une injection acide doit produire dans les muscles les mêmes précipités, peut-être même désorganiser les albumines. Toujours est-il que non seulement la réaction locale est vive, mais

aussi la réaction générale (obs. XVI et XVII). La fièvre est très fréquente, ainsi que la diarrhée et un malaise général. Ehrlich, Alt, confirment ces faits en déclarant que les solutions acides sont plus toxiques. Ehrlich ajoute même que leur action est moins efficace et moins durable.

3° **Injections huileuses.**

Les injections huileuses se rattachent à la fois aux injections insolubles, puisque l'arsénobenzol est en suspension, et aux injections acides, puisqu'il est à l'état de dichlorhydrate.

Wolk et Kromayer ont préconisé tous les deux le procédé suivant : délayer le 606 dans quelques centimètres cubes d'une émulsion de paraffine et d'huile d'olive à 10 p. 100.

Neisser a employé l'huile de sésame.

Lévy-Bing et Lafay délayent le 606 dans un récipient formé d'une partie de lanoline pour neuf parties d'huile d'œillette.

Le novarsan Ducatte est livré dans le commerce en suspension huileuse pouvant se conserver quelques semaines.

La technique de ces injections est très simple : on délaye la dose de médicament dans l'excipient que l'on veut employer; on rince le mortier avec un peu d'excipient supplémentaire, en ayant toujours soin de n'employer que des excipients et des instruments stériles. On injecte ensuite après avoir aspiré le produit dans une seringue en verre et en se servant d'une aiguille en platine de gros calibre.

Accidents locaux des injections huileuses. — Il n'y a pas de douleur immédiate, mais quelquefois une douleur survenant le soir ou le lendemain (obs. II). La réaction locale est en général peu marquée. La réaction générale le serait peu également, d'après les auteurs qui ont employé ce procédé. Pour notre part, nous n'avons pas vu suffisamment de malades traités par des injections huileuses pour avoir une opinion bien ferme; mais il semblerait cependant que ce procédé peut subir quelques reproches, c'est d'abord d'injecter le 606 en suspension et, par conséquent, de pouvoir produire les mêmes accidents que les injections insolubles déjà étudiées; c'est ensuite d'injecter un sel acide et, par conséquent, de présenter les inconvénients des injections acides.

L'huile peut, en calmant la douleur, atténuer la réaction locale immédiate, mais empêche-t-elle la nécrose tardive de se produire? C'est une question qu'il est difficile de trancher actuellement.

4° Injections d'une solution alcaline.

Ce fut le deuxième procédé employé par Ehrlich et par Alt. Comme pour les injections acides, Ehrlich commençait par dissoudre l'arsénobenzol dans 1 cc. d'alcool méthylique, puis il ajoutait 10 cc. d'eau distillée, et enfin 2 à 3 cc. d'une solution normale de soude. Peu à peu, l'alcool méthylique fut abandonné pour les raisons que nous avons étudiées à propos des injections acides, le 606 fut dissous dans l'eau chaude et dans la soude.

Nous avons vu, en décrivant les techniques des injections neutres insolubles, que la soude neutralisait l'aci-

dité du dichlorhydrate de dioxydiamidoarsénobenzol et donnait avec lui, lorsque la neutralisation était exacte, un précipité qui était du dioxydiamidoarsénobenzol à l'état de base et non plus de sel acide.

Mais ce précipité est soluble dans un excès de soude, lorsque le milieu devient suffisamment alcalin. Il y aura par conséquent plusieurs phases dans la préparation :

1° Dissolution du 606 dans l'eau.

2° Précipitation de la base du 606 par la soude.

3° Redissolution de cette base par la soude.

A quel moment l'alcalinité sera-t-elle suffisante pour que la dissolution soit complète? Telle est la question importante de ce procédé, car il ne faut pas injecter une solution trop alcaliné, il faut s'en tenir au strict nécessaire, pour éviter de trop violentes réactions locales. Les recherches de Alt ont montré qu'il fallait, pour dissoudre le 606, exactement le double de la quantité de soude nécessaire pour le neutraliser.

D'après ces données, voici la technique de la préparation de l'injection alcaline, telle qu'elle est pratiquée à la clinique de l'Antiquaille :

On verse dans une éprouvette stérile 5 cc. d'eau distillée stérilisée tiède, une goutte de solution alcoolique de phénolphtaléine à 1 p. 100, et la dose de 606. Prenons pour type uné dose de 60 centigrammes. On dissout la poudre en agitant avec un agitateur en verre. On ajoute ensuite, goutte à goutte, la solution de soude normale à 40 p. 100. Vers la troisième ou quatrième goutte, il se forme un précipité jaunâtre qui, à la sixième ou septième, se prend en une masse gélatineuse et devient rosé par virage de la phénolphtaléine. On ajoute à ce moment, et

toujours en agitant le mélange, autant de gouttes de soude que précédemment; on obtient de cette façon une dissolution complète du précipité, et on a une solution alcaline de coloration rouge, prête à injecter. C'est le procédé qui est employé communément aujourd'hui avec quelques variantes, dans le titre de la solution de soude.

Avec le 606 Hy que nous avons vu employer le plus fréquemment, on pouvait admettre que I goutte neutralisait 10 centigrammes de produit et II gouttes donnaient une solution limpide de réaction alcaline. Avec le salvarsan actuel et les autres arsénobenzols livrés par le commerce, ces chiffres ne sont plus qu'approximatifs; le précipité et le virage sont plus longs à obtenir, il faut employer une dose de soude plus considérable; de même, pour la redissolution complète. On voit donc qu'il est difficile de donner des chiffres absolus; tout ce qu'on peut dire, c'est qu'il faut dissoudre lentement le précipité, et le dissoudre complètement. Aussi, en présence de ces variations de la solubilité du dioxydiamidoarsénobenzol, ne faut-il pas se fier aux ampoules graduées, livrées actuellement et devant dissoudre exactement telle dose d'arsénobenzol, il faut toujours vérifier la dissolution.

L'injection sera faite dans les muscles fessiers. On enfoncera l'aiguille au point d'élection que nous avons décrit précédemment, pas trop profondément, de façon à rester en plein muscle et à ne pas injecter dans le tissu cellulaire, on s'assurera que l'on n'est pas dans un vaisseau, et on injectera en un seul point les 6 cc. de solution.

Accidents locaux des injections alcalines. — La douleur immédiate ou survenant peu après l'injection est en

général très violente (obs. VI, VII, XII et XVIII); elle est surtout marquée au point de l'injection, mais s'irradie aussi dans le membre inférieur, affecte quelquefois le type de névrite sciatique (obs. XVIII); elle dure trois ou quatre jours en moyenne, quelquefois huit à dix (obs. XII). Elle est supportable dans quelques cas et quelquefois même absolument nulle (obs. XXI). Dans un cas, où l'injection fut faite sous-cutanée, dans la région scapulaire, nous avons vu une douleur au creux épigastrique avec sensation de serrement, alors que le point injecté n'était pas douloureux (obs. XIV); chez ce même malade, le point injecté a présenté, quelques jours plus tard, une tuméfaction fluctuante, alors que toutes les injections intra-musculaires n'ont donné lieu qu'à une légère rougeur, avec un peu d'empatement. Les injections alcalines, de même que les neutres, doivent donc être intra-musculaires et non sous-cutanées. Nous n'avons pas observé, comme avec les injections neutres insolubles, la formation de ces kystes et de ces nodosités persistantes. Le médicament se répand certainement beaucoup mieux dans tout l'organisme, et ne reste pas en dépôt, produisant la nécrose des tissus.

En somme, le gros inconvénient de ce procédé est la douleur qu'il occasionne. On a essayé de la combattre : Spartz, en injectant par la même aiguille, cinq à dix minutes avant le 606, 2 centigrammes de cocaïne; Léri, en mêlant à la solution une faible dose de cocaïne. En tout cas, la morphine est souvent indispensable pour soulager le malade et lui permettre de reposer pendant les premières nuits.

5^e Injections intra-veineuses.

La méthode des injections intra-veineuses ne fut pas employée au début, lors de l'apparition du 606. Ce fut Iversen qui employa le premier ce procédé. Puis, quelques syphiligraphes allemands et, en particulier, Weintraub, Neisser, préconisèrent cette méthode. Tout d'abord, la majorité des auteurs restèrent très prudents et attendirent les résultats. Il paraissait dangereux, en effet, d'introduire dans le système circulatoire une quantité de liquide importante, et, d'autre part, on ne pouvait injecter une solution concentrée qui aurait pu être trop toxique. Enfin, sur le conseil d'Ehrlich lui-même, cette méthode se répandit peu à peu et elle est d'un emploi courant aujourd'hui.

L'injection intra-veineuse, plus que toute autre, doit être préparée avec un très grand soin : le 606 ne peut être injecté dans les veines sans être absolument dissous; l'introduction d'une poudre en suspension dans le système circulatoire pourrait causer des accidents graves, des embolies mortelles. Hallopeau a montré par des expériences sur l'animal, le danger d'un tel procédé. D'autre part, l'injection d'une solution acide est également dangereuse, Ravaut a obtenu, en mêlant une solution acide à du sérum sanguin, un précipité d'arsénobenzol qui se redissout en milieu très nettement alcalin. L'alcalinité du sang neutralise en effet l'acidité de la solution, et agit comme la soude dans la préparation des injections neutres insolubles; elle précipite l'arsénobenzol à l'état de base. On ne peut employer, par conséquent, qu'une solu-

tion alcaline de 606. On évitera ainsi les accidents qui ne manqueraient pas de se produire avec les autres procédés.

Plusieurs appareils ont été préconisés par les différents auteurs qui ont cherché à rendre pratique cette méthode, nous n'avons pas la prétention de tous les décrire. Nous en citerons quelques-uns qui nous ont paru pratiques. Il est évident que le point capital de la technique est d'avoir recours au minimum de manipulations pour ne pas compromettre l'asepsie parfaite du liquide injecté.

Technique de Léri.— Le 606 est dissous dans une solution de soude, comme pour l'injection alcaline. Cette dissolution se fait dans un tube contenant 10 cc. d'eau distillée, qu'on vient de faire bouillir dans le tube même. On ferme le tube par un bouchon en caoutchouc, traversé par deux petits tubes de verre, l'un allant jusqu'au fond, l'autre ne dépassant pas le bouchon en dedans et dilaté en dehors en une ampoule, qui contient un peu de coton filtrant; l'ampoule est réunie à une autre ampoule de sérum artificiel (250 cc.) par un caoutchouc. Un deuxième caoutchouc est fixé à l'autre pôle de l'ampoule de sérum et se termine par un robinet, et l'aiguille en platine. Lorsque le 606 est dissous, on renverse le tube dans lequel il a été préparé, après avoir fixé le bouchon et on favorise le passage de la solution alcaline dans les deux ampoules successives en fixant au petit tube d'entrée de l'air, une soufflerie de Richardson. Cette technique paraît un peu compliquée, mais elle a un avantage qui n'est point négligeable, c'est de ne nécessiter aucun transvasement, et, par conséquent, de réaliser une asepsie parfaite.

~ *Technique de Martin et Darré.* ~ Ces auteurs dissol-

vent l'arsénobenzol dans une solution concentrée de soude, puis étendent la solution avec 3 cc. de sérum physiologique par centigramme de 606. Ils ajoutent un peu d'acide acétique, puis filtrent sur bougie Chamberland. L'injection est poussée lentement, à l'aide d'un appareil à soufflerie.

Cette solution ainsi préparée peut être conservée prête à injecter pendant quelques jours en la maintenant à l'abri de la lumière, et surtout de l'oxygène de l'air, dans des ampoules fermées à la lampe.

Technique d'Emery et Pépin. — Comme instrumentation, il faut une ampoule remplie de boules de verre, à une extrémité un bouchon en verre, à l'autre un robinet desservant le trop plein dans un petit entonnoir muni de coton. On verse le 606 dans l'ampoule, avec 20 cc. d'eau chlorurée tiède, et l'on ajoute à ce mélange, dès qu'il est constitué, grâce au mouvement des boules de verre, 20 cc. d'une solution de soude à 8 p. 100. Il se forme un léger précipité, qui se redissout rapidement dans un excès. Alors, on ouvre le robinet, le liquide se filtre sur l'entonnoir et tombe dans une ampoule ordinaire de sérum physiologique.

Technique de MM. Nicolas et Moutot. — On prépare dans une éprouvette graduée, stérilisée, la solution alcaline de 606 par le procédé que nous avons décrit à propos des injections intra-musculaires d'une solution alcaline. La solution ainsi préparée est versée sur un entonnoir contenant un tampon de coton et reçue, dans un bock de verre, si l'on veut se servir d'un procédé analogue aux injections de sérum artificiel, ou dans une mortier, d'où

la solution sera aspirée dans une seringue de 200 cc. Nous avons vu employer plus couramment, à la clinique de l'Antiquaille, la seringue à injection qui, en prenant certaines précautions, est aussi pratique que tout autre appareil. La solution de 606 est étendue de 150 à 200 cc. de sérum physiologique et aspirée dans une seringue en verre de cette contenance. Actuellement, certains auteurs conseillent de réduire la quantité de véhicule, pour notre part, nous avons vu, à la suite d'une injection de volume réduit (50 cc. de sérum pour 60 centigrammes de 606) des accidents graves immédiats qui peuvent être attribués à la trop grande toxicité de la solution (obs. XXIII). Nous croyons qu'il est préférable d'injecter 150 à 200 cc., cette quantité de liquide introduite dans le système circulatoire n'a pas causé d'accidents et est très bien supportée. La solution doit être parfaitement limpide, ce qui est obtenu, en général, par le filtrage sur un tampon de coton.

Au moment d'injecter, on choisit au pli du coude ou à la face antérieure de l'avant-bras, une veine bien visible, et après avoir fait l'asepsie de la région, on enfonce l'aiguille à biseau court. On s'assure que le sang s'écoule bien et que, par conséquent, l'aiguille est bien dans la veine et non dans le tissu cellulaire, et on pousse l'injection lentement, en évitant tout mouvement brusque, et en faisant tenir le membre du malade. En prenant ces précautions, il est rare que le liquide se répande dans le tissu cellulaire et donne une boule d'œdème et une réaction locale. Aussi, n'y a-t-il peut être pas grand avantage à se servir du bock au lieu de la seringue et à commencer par injecter du sérum physiologique pur, et le 606 seu-

lement lorsqu'on est sûr qu'il ne se produit aucun épanchement périveineux.

Accidents locaux des injections intra-veineuses. — Sans vouloir nous étendre sur les accidents généraux communs aux différents procédés d'injection de 606, accidents que nous étudierons dans le chapitre suivant, nous signalerons néanmoins leur fréquence et leur intensité dans ce mode d'injection : le malaise général, la fièvre, la diarrhée, les vomissements s'observent dans la majorité des cas.

Par contre, les accidents locaux sont nuls, si l'injection a été faite avec les précautions que nous avons indiquées. Nous n'avons vu qu'un seul cas (obs. XXII) dans lequel l'aiguille étant sortie de la veine, il s'était écoulé un peu de liquide dans le tissu cellulaire, occasionnant ainsi une réaction inflammatoire superficielle à la face antérieure du pli du coude et du bras. Cet accident a été insignifiant, mais nous n'en concluons pas qu'il en est toujours ainsi. Bertin et Bréton ont signalé un cas dans lequel pareil accident opératoire a occasionné une lymphangite de tout le membre, puis une escarre de la grandeur d'une pièce de 5 francs.

Nous signalerons également les accidents pouvant se produire dans toute injection intra-veineuse, et qui ne sont pas spéciaux au 606, ce sont : la pénétration de l'air dans les veines, l'infection par défaut d'asepsie, accidents que l'on doit éviter avec une bonne technique, et sur lesquels nous n'insisterons pas.

CHAPITRE III

ACCIDENTS GÉNÉRAUX

La composition arsénicale n° 606 a été choisie par Ehrlich au milieu de la foule de dérivés arsenicaux qu'il a expérimentés, parce qu'elle répondait bien à l'idéal qu'il cherchait : il voulait trouver un médicament aussi « parasitotrope » que possible, tout en étant le moins possible « organotrope ». Le 606 est évidemment parasitotrope ; son action sur les spirochètes est manifeste ; mais on ne peut nier qu'il soit également « organotrope », même à dose médicamenteuse. Nous avons constaté chez les malades traités par l'arsénobenzol, une grande variété de troubles, le plus souvent passagers, et dus certainement au médicament. Ehrlich a tenté d'expliquer cette réaction générale de l'organisme en disant qu'elle était produite par la destruction des spirochètes et la libération de leurs toxines. Peut-être y a-t-il une part de vérité dans cette hypothèse ; mais il semble difficile d'expliquer ainsi tous les accidents. Il est plus logique d'admettre que la toxicité relative de l'arsénobenzol a une action variable sur l'organisme, mais une action très manifeste et néfaste dans quelques cas.

Un fait remarquable est cette réaction extrêmement

variable de l'organisme, aussi variable que l'action du médicament sur les lésions syphilitiques, et sans qu'il n'y ait aucun rapport entre l'efficacité et la toxicité. Quelques accidents, cependant, peuvent être groupés, car ils apparaissent fréquemment ensemble, et dans la majorité des cas, en particulier, à la suite des injections intra-veineuses.

C'est, en première ligne, la fièvre, qui débute souvent le soir même, et s'accompagne quelquefois de grands frissons; dans ce cas, elle peut être assez intense, et on peut voir des températures de 39 et 40 (obs. VII et XVIII). Le plus souvent, on a une légère réaction thermique, 38° environ, qui dure quelques heures et disparaît.

La diarrhée est également très fréquente, nous l'avons vu apparaître dans un grand nombre de cas, le soir ou le lendemain de l'injection; elle n'a pas de caractères spéciaux, dure un jour ou deux, pour être remplacée quelquefois par de la constipation.

Les nausées, les vomissements même, bilieux ou alimentaires, les vertiges, les bourdonnements, accompagnent souvent la fièvre et la diarrhée, qui sont les deux réactions les plus communes.

Beaucoup de malades se plaignent également, après l'injection de 606, d'avoir la gorge sèche et une soif ardente; d'autres ont un malaise général, la tête lourde, de la céphalalgie même, une sorte de grippe arsenicale analogue à la grippe mercurielle.

Quelques-uns se sont plaints, soit immédiatement, soit dans la soirée qui a suivi l'injection, de violentes douleurs abdominales ou épigastriques (obs. XVIII et XXIII); ce sont des malades qui ont eu une réaction générale vio-

lente, l'une même a présenté des phénomènes généraux assez graves (obs. XXIII), immédiatement après l'injection : pâleur de la face, pouls imperceptible et très accéléré, dyspnée et douleurs épigastriques et abdominales intenses. Cet état a été amélioré par une injection de caféine et, le lendemain, tous les troubles avaient disparu.

Nous signalerons également quelques accidents légers que nous avons pu observer ou qui peuvent se produire dans quelques cas, mais qui n'ont pas la fréquence des précédents. Ce sont, tout d'abord, la réaction d'Herxheimer, sorte de congestion au niveau des lésions syphilitiques; si ce phénomène n'a pas d'importance lorsqu'il se produit au niveau de lésions banales, il en a une grande, au contraire, dans la syphilis nerveuse, et peut causer de graves accidents. D'où les conseils d'Ehrlich d'être très prudent en présence de syphilis nerveuses, et d'injecter de faibles doses en suspension neutre. La réaction d'Herxheimer est en effet plus fréquente et plus accentuée à la suite des injections intra-veineuses. On peut voir également des érythèmes de toute espèce, mais, en particulier, des érythèmes généralisés rubéoliformes, analogues à ce qu'on a appelé la maladie du sérum; un gonflement des articulations; de la tachycardie passagère.

Mais il est d'autres troubles plus graves, peu fréquents il est vrai, mais non négligeables toutefois. Nous les décrirons rapidement, n'ayant pas eu l'occasion de tous les observer nous-même. On peut avoir un affaiblissement considérable avec perte de poids : 10 et 12 kilogrammes en quinze jours (Hallopeau), à la suite des injections. L'albuminurie, qui peut être guérie par le 606 dans cer-

tains cas de néphrite syphilitique, peut aussi être augmentée dans de grandes proportions (obs. XIII), et des accidents d'intoxication sont plus à craindre chez les rénaux.

Le 606 a aussi une action sur le système circulatoire, c'est un vasodilatateur, par conséquent, toute lésion susceptible d'hémorragie est une contre-indication à son emploi. On a signalé des cas de mort chez des porteurs d'ulcères de l'estomac. Nous-même avons pu voir (obs. VIII) une hémorragie mortelle chez une malade atteinte de néoplasie de la langue, et qui avait eu une injection de 606 huit jours avant.

La question des troubles des appareils de l'ouïe et de la vision est très discutée. Rille, de Leipsig, remarque que les paralysies oculaires sont fréquentes après les injections de 606, est-ce une coïncidence, ou bien l'arsénobenzol favorise-t-il le développement de ces paralysies? Ehrlich, au contraire, prétend que le 606 donne d'excellents résultats dans les affections syphilitiques de l'œil et de ses annexes. L'alcool méthylique aurait été le seul coupable, et lui seul est dangereux.

Beck, de Vienne, a observé des phénomènes du côté de l'appareil vestibulaire.

Quant aux cas de mort, Ehrlich, au Congrès de Königsberg, en a accusé 12 sur 12.000 malades traités, et sur ces 12, il en attribuait un seul au 606. Il est actuellement très difficile de se prononcer. Evidemment, les malades qui meurent à la suite d'une injection sont, le plus souvent, dans un très mauvais état au moment où le traitement est pratiqué; mais sans l'injection auraient-ils vécu, en un mot, l'injection est-elle la cause directe de la

mort ? Nous ne croyons pas qu'il faille avoir l'optimisme d'Ehrlich et considérer l'arsénobenzol comme inoffensif; il faut toujours prévoir un accident et, en particulier, lorsque le sujet est sérieusement atteint et qu'il est en état de moindre résistance.

CHAPITRE IV

AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS COMPARÉS DES DIFFÉRENTS PROCÉDÉS

Nous avons décrit, à propos de chaque procédé, les accidents qui lui étaient propres, et nous avons vu qu'aucun de ces procédés n'était absolument parfait et inoffensif. Cependant, il ne faut pas en conclure qu'ils se valent tous. Il nous a semblé, au contraire, que certains devaient être préconisés de préférence, et d'autres rejetés complètement.

Tout d'abord, nous écarterons les injections sous-cutanées ; qu'elles soient acides, alcalines, ou neutres, nous avons vu qu'elles occasionnaient des réactions locales violentes et étendues, sans présenter aucun avantage spécial. Nous ne pratiquerons désormais que des injections intra-musculaires ou intra-veineuses.

Parmi les intra-musculaires, il est un procédé qui tend à disparaître : c'est celui des injections acides. Il a un avantage indéniable, c'est d'exiger le minimum de manipulations, mais, par contre, il présente beaucoup d'inconvénients. Sans parler des dangers de l'alcool méthylique, qui est abandonné aujourd'hui, on peut reprocher aux injections acides d'être aussi douloureuses que les alcalines, mais plus toxiques et moins actives.

Les expériences d'Ehrlich ont montré cette toxicité plus grande des solutions acides, et nous avons pu constater nous-même leur réaction générale plus marquée (obs. I, XIV, XVI). Elles ont montré également l'efficacité plus grande du médicament, lorsqu'il est injecté en solution alcaline, que lorsqu'il l'est en solution acide.

Nous devons donc limiter notre choix entre les trois procédés suivants :

Injection intra-musculaire insoluble.

Injection intra-musculaire alcaline.

Injection intra-veineuse.

Des deux procédés intra-musculaires, auquel faut-il donner la préférence ? Il est difficile de se prononcer. Le premier est peu douloureux, le second l'est beaucoup, mais, par contre, le premier peut occasionner des nécroses locales et des kystes suppurés consécutifs; le second au contraire ne donne qu'une réaction immédiate assez violente, mais pas de nécroses tardives. Ils présentent donc tous les deux des accidents qui ne sont pas négligeables; aussi, sans rejeter ces deux procédés, donnons-nous la préférence aux injections intra-veineuses.

C'est évidemment le procédé de choix. Toute les réactions locales sont supprimées, car les petits accidents que nous avons signalés sont rares et négligeables. Par conséquent, pas de douleurs, pas d'inflammation, pas de nécrose des tissus. Le médicament pénètre beaucoup plus rapidement dans l'organisme et combat avec plus d'avantages les spirochètes surpris par cette attaque. Ce fut toujours l'idée d'Ehrlich, que la dose doit être massive d'emblée, pour éviter l'acclimatation des tréponèmes au médicament. Il pourrait se former, sous l'influence d'une

pénétration lente de l'arsénobenzol, comme dans les injections insolubles, des colonies microbiennes arséno-résistantes, et sur lesquelles des doses supérieures n'auraient ensuite aucune action.

Cependant, si les injections intra-veineuses ne présentent que des avantages au point de vue local, il ne faut pas en conclure qu'elles soient parfaites. Les accidents généraux, la réaction fébrile, sont, en général, beaucoup plus accentués, et aussi ne devra-t-on pas les employer chez les sujets sensibles à une réaction trop violente. Dans l'espèce, ces sujets sensibles sont les syphilitiques présentant des lésions nerveuses; nous avons vu que chez eux la réaction d'Herxheimer était dangereuse.

L'injection intra-veineuse présente encore un inconvénient. Si son action est beaucoup plus rapide, elle est aussi beaucoup moins durable; l'élimination de l'arsenic par les urines se fait très rapidement, et au bout de trois ou quatre jours, l'organisme n'en contient plus du tout.

Aussi, n'éliminerons-nous pas complètement les procédés d'injection intra-musculaire. Ils nous serviront à compléter l'action de la première injection intra-veineuse.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

D. A., 24 ans. Chancre sous phimosis datant de deux mois. Adénites inguinales. Quelques éléments de roséole maculeuse. Syphilides papuleuses des bourses et des cuisses. Individu robuste. Cœur normal. Ni sucre, ni albumine.

1^{er} octobre 1910. — Injection de 0,45 de 606 en suspension neutre suivant le procédé de Wechselsmann-Lange, 10 cc. à la région interscapulaire.

3 octobre. — Pas de douleurs. Température, 38°. Diminution considérable de l'œdème du prépuce et de la roséole.

10 octobre. — Amélioration de toutes les lésions. Température, 37°5. Bon état général.

13 octobre. — Tous les accidents syphilitiques sont guéris. Le malade a augmenté de 1 kil. 500. Il quitte le service.

16 novembre. — Le malade rentre de nouveau à l'hôpital. Il présente une éruption papulo-squameuse des membres supérieurs et quelques éléments maculeux sur le reste du corps. Au niveau de l'injection on trouve une grosse masse enkystée du volume d'un œuf, dure, indolore, tant spontanément qu'à la palpation.

3 décembre. — Injection de 50 centigr. de 606 dissous simplement dans 6 cc. de sérum physiologique, sans addition préalable d'alcool méthylique. L'injection est faite par moitié dans chaque fesse au point d'élection. Immédiatement après est survenue une douleur assez vive qui a persisté environ cinq heures.

5 décembre. — Le lendemain, la douleur a bien diminué, le malade peut marcher. Il se plaint surtout du côté gauche. Deuxième fesse injectée, avec une seule aiguille. Le malade s'est plaint aussi de crampes d'estomac quelques heures après l'injection. La température est restée normale. Grand frisson dans la soirée qui a suivi l'injection; la température n'a pas été prise à ce moment.

9 décembre. — Le malade souffre encore un peu du côté gauche. Depuis hier, il a de la diarrhée. L'éruption a presque complètement disparu.

22 décembre. — La première injection a laissé un gros kyste, qui depuis quelques jours se ramollit. On en fait la ponction au trocart et on en retire une petite quantité de liquide jaune clair transparent, ressemblant à la solution de 606. Lorsque le trocart est retiré, il s'écoule une assez grande quantité, environ 15 à 20 grammes de pus couleur chocolat, hématique. Il n'y avait aucune modification de coloration de la peau. Ce pus semblait donc se trouver autour du kyste. Le malade ne présente plus de lésions syphilitiques.

29 décembre. — Le pus s'est reformé dans la poche. On énuclée une coque épaisse, lardacée, son volume est celui d'un œuf de poule, les parois ont 1 cent. 1/2 d'épaisseur.

15 janvier 1911. — La réparation se fait lentement.

OBSERVATION II

R... (observation publiée par le Dr Jambon, dans les *Annales des maladies vénériennes*).

26 décembre 1910. — Au niveau de l'injection de 606 faite le 8 octobre 1910, dans la région interscapulaire par le procédé de Wechselmann, on voit un gros kyste qui s'est ramolli peu à peu. La ponction de ce kyste laisse écouler environ 25 grammes d'un pus café au lait.

27 janvier 1911. — On fait une nouvelle injection de 606: 50 centigr. en préparation huileuse suivant le procédé de Lévy-Bing et Lafay.

29 janvier. — Le malade n'a pas souffert immédiatement, mais le lendemain il a eu des douleurs au niveau de l'injection et s'irradiant dans toute la jambe. Frissons, pas de diarrhée. Température, 38°4.

OBSERVATION III

D. D..., 39 ans. Malade du service de M. le D^r Lannois. Chancre syphilitique à l'âge de 15 ans. Légers accidents secondaires. Traitement sérieux à cette époque et prolongé pendant un an. Aucun autre accident spécifique. Actuellement, tabes ayant débuté il y a dix ans. Affaiblissement de la vue. Douleurs fulgurantes très violentes. Crises gastriques.

8 janvier 1911. — Injection de 40 centigr. de 606 en suspension neutre, sous la peau de la région scapulaire droite.

10 janvier. — Aucune réaction locale. Pas de douleur au niveau de l'injection. Température, 38° le soir de l'injection.

19 janvier. — Dès le surlendemain de l'injection, les douleurs fulgurantes ont disparu et par suite l'état général est meilleur.

L'injection n'a occasionné aucun trouble local, on sent néanmoins une petite masse dure à son niveau.

1^{er} mars. — Les douleurs fulgurantes qui avaient cessé pendant quinze jours, ont réapparu aussi violentes qu'auparavant. Au niveau de l'injection on a un petit nodule dur du volume d'une petite noix, non douloureux.

OBSERVATION IV

B. J..., 31 ans. Malade du service de M. le D^r Lannois. Syphilis cérébrale, aphasie, hémiplegie gauche.

7 janvier 1911. — Injection de 50 centigr. de 606 sous l'omoplate droit. Injection neutre sous-cutanée.

9 janvier. — Hier le malade a eu un malaise général et une syncope de courte durée. Pas de fièvre. Le point où l'on a fait l'injection est rouge et douloureux.

15 janvier. — La rougeur et la douleur de la région ont disparu.

25 janvier. — On a toujours un petit nodule dur au niveau de l'injection. Pas d'amélioration de la maladie.

OBSERVATION V

C. A..., 25 ans. Syphilis. Accident primitif en février 1910. Néphrite aiguë il y a trois ans.

Actuellement, le 17 janvier 1911 : éruption papuleuse psoriasiforme sur les membres, plaques muqueuses de la gorge. Le traitement mercuriel augmente son albuminurie. Aussi, en présence de la persistance des accidents et de l'intolérance pour le mercure, on fait une injection intra-veineuse de 45 centigr. de 606. Albumine : 2 grammes.

18 janvier. — Aucun malaise. Température, 37°8. L'albuminurie reste stationnaire, 1 gr. 70.

24 janvier. — Cœur normal, pas d'hypertension. Le 22, albumine, 11 gr., le 23, 16 gr.

1^{er} février. — L'albuminurie diminue. Amélioration des lésions syphilitiques.

25 février. — Le malade n'a plus que 50 à 60 centigr. d'albumine.

OBSERVATION VI

R. E..., 43 ans. Lésions ulcéreuses du gland ayant l'aspect d'un herpès ulcéreux.

20 février. — Injection de 60 centigr. de 606; intra-veineuse alcaline.

21 février. — Diarrhée. Température, 38°. Aucun autre malaise.

25 février. — Amélioration des lésions. Nouvelle injection de 60 centigr. de 606 salvarsan. L'injection d'une solution alcaline est faite dans la fesse droite au point d'élection.

27 février. — La douleur a été très violente immédiatement après l'injection et a persisté jusqu'au lendemain matin à 2 heures. Pendant la nuit qui a suivi l'injection, le malade a eu une vive sensation de froid dans la jambe avec refroidissement objectif du membre. Température, 38,1 hier soir, 37°3 ce matin. La douleur devient plus sourde. Pas de malaise, sauf un peu d'anorexie. Empâtement de la région fessière. Les lésions se cicatrisent.

OBSERVATION VII

B. J..., 15 ans et demi. Syphilis secondaire. Chancres vulvaires au commencement janvier. Actuellement, roséole.

4 février 1910. — Injection intra-veineuse de 60 centigr. de 606 (salvarsan) en solution alcaline.

5 février. — Réaction fébrile (39°8); céphalée légère, nausées sans vomissements.

11 février. — Injection intra-musculaire de 40 centigr. de 606 en solution alcaline, par moitié dans les deux fesses au lieu d'élection de Duhot. Le tube de 606 avait été reçu directement du laboratoire d'Ehrlich, et, chose particulière, il a fallu une quantité de soude plus grande que de coutume pour obtenir la redissolution; aussi, pour éviter la trop grande causticité de l'injection, a-t-on augmenté la quantité totale de liquide et injection 8 cc.

Douleur immédiate assez vive.

12 février. — Depuis le moment de l'injection, le malade a ressenti de vives douleurs locales et irradiées dans les membres inférieurs. Soif, diarrhée. Température, 37°6.

13 février. — La température a été hier soir de 39°; la diarrhée et les douleurs persistent.

14 février. — Température, 40° hier soir, diarrhée, céphalée vive. Pouls petit, dépressible, rapide à 130, mais régulier. Pas d'albumine, urines troubles.

16 février. — L'état s'est amélioré.

OBSERVATION VIII

V. C..., 58 ans. Epithélioma de la langue, opéré le 2 février 1910. Récidive.

11 février 1911. — Injection intra-veineuse de 60 cent. de 606 en solution alcaline.

12 février. — Pas de malaise, sécheresse de la gorge, hier soir, température, 38°5.

17 février. — La malade meurt d'une hémorragie.

OBSERVATION IX

S. H..., 23 ans. Syphilis. Chancre sous phimosis en août 1910, traité par le Hg. Actuellement, plaques hypertrophiques à la base de la langue.

19 janvier 1911. — Injection intra-veineuse de 50 cent. de 606 en solution alcaline.

20 janvier. — Aucun malaise, un peu de diarrhée seulement, pas de fièvre.

25 janvier. — Les lésions de la gorge sont très améliorées.

27 janvier. — Nouvelle injection complémentaire de 60 centigr. de 606 en suspension neutre.

28 janvier. — Aucun malaise; température, 38°2. Légère douleur locale.

15 février. — Les plaques de la gorge ont disparu.

OBSERVATION X

C. F..., 24 ans. Gomme diffuse de la paroi postérieure du pharynx. Céphalée violente.

19 janvier 1911. — Injection intra-veineuse de 50 cent. de 606 en solution alcaline, 190 cc. de liquide.

20 janvier. — L'injection a été très bien supportée. Pas de malaise. Température, 38°2 hier soir, 38° ce matin.

24 janvier. — Le malade peut avaler, la gomme se cicatrise.

28 janvier. — Injection de 60 centigr. de 606 en suspension neutre, 4 cc de liquide dans les muscles fessiers.

30 janvier. — Le malade n'a presque pas souffert. Aucun malaise.

OBSERVATION XI

G... A.-L., 23 ans. Syphilis secondaire. Chancre datant de trois semaines. Roséole. Plaques muqueuses.

23 février 1911. — Injection intra-veineuse de 60 cent. de 606 Billon-Poulenc, en solution alcaline.

24 février. — Hier soir, température, 38°. Vomissements, diarrhée, soif intense.

OBSERVATION XII

R... Lésions ulcéreuses du gland. La syphilis est douteuse. Examen ultra-microscopique négatif.

16 janvier 1911. — Injection intra-veineuse de 50 cent. de 606 en solution alcaline dans 175 cc. de sérum physiologique.

20 janvier. — Le malade n'a éprouvé aucun malaise, pas de fièvre.

23 janvier. — Nouvelle injection de 40 centigr. de 606 en solution alcaline; 5 cc. de liquide par moitié dans les deux fesses, au point d'élection.

26 janvier. — Les douleurs ont été supportables. Léger disque d'albumine.

31 janvier. — Le malade souffre encore, la douleur s'irradie le long du sciatique. Pas d'albumine. Les lésions se cicatrisent.

11 février. — Les lésions sont complètement cicatrisées.

OBSERVATION XIII

R... M., 42 ans. Tumeur du sein inopérable. Ni sucre, ni albumine.

17 janvier 1911. — Injection de 45 centigr. de 606 en solution alcaline, 6 cc. de liquide par moitié dans les deux fesses, au lieu d'élection.

18 janvier. — La douleur est supportable.

21 janvier. — Réaction du côté de la tumeur, qui rougit et devient douloureuse.

24 janvier. — Albuminurie. Température, 38°. La tumeur est turgescente, violacée.

17 février. — L'albuminurie persiste.

OBSERVATION XIV

L... L., 38 ans. Psoriasis invétéré datant de quinze ans. Un peu d'albumine.

7 décembre 1910. — Injection de 50 centigr. de 606 en solution dans l'alcool méthylique et 7 cc. de sérum physiologique, par moitié dans les deux fesses au point d'élection.

8 décembre. — La douleur a été très vive, presque immédiatement après l'injection. Elle a persisté jusqu'à 2 heures du matin, s'irradiant dans les jambes et surtout aux genoux. Soif intense, sécheresse de la gorge. L'albuminurie a disparu.

13 décembre. — Température, 38° pendant les deux premiers jours. La douleur a persisté, elle a été très intense le troisième jour, puis a un peu diminué.

16 janvier. — Amélioration des lésions. Nouvelle injection de 50 centigr. de 606 en solution alcaline sous-cutanée dans la région scapulaire.

17 janvier. — Le malade n'a pas eu de douleurs locales, mais une sensation intense de serrement au creux épigastrique; ce matin, un vomissement, pas de fièvre.

25 janvier. — Le 18 et le 19 janvier, température, 38°1 et 38°4. Douleurs au niveau de l'injection. Il existe une tuméfaction fluctuante.

Les placards de psoriasis se sont affaîssés et sont en voie de disparition.

OBSERVATION XV

F... L., 22 ans. Accident primitif en août 1910. Accidents secondaires traités par le biiodure de Hg en janvier 1911. Le Hg occasionne une stomatite et on suspend le traitement. Les accidents syphilitiques persistent.

11 février 1911. — Injection de 60 centigr. de 606 en solution alcaline. L'injection est faite intra-veineuse au pli du coude, 200 cc. de sérum.

12 février. — Le malade a eu 38°6 hier soir, avec des vertiges, des frissons et des vomissements. Actuellement, le malaise s'est dissipé.

21 février. — Les plaques muqueuses sont guéries. Il existe un petit nodule douloureux au niveau de l'injection et le malade se plaint de démangeaisons dans le bras.

OBSERVATION XVI

C... P., 43 ans. Le malade a subi une amputation partielle de la verge pour épithélioma.

7 décembre 1910. — Actuellement : ganglions néoplasiques ulcérés de la région inguinale gauche. Injection de 50 centigr. de 606 dissous dans 7 cc. de sérum physiologique, par moitié dans les deux fesses au point d'élection.

8 décembre. — Le malade a souffert dès le début de l'injection jusqu'au lendemain matin. Douleur irradiée aux membres inférieurs, mais surtout marquée au niveau des fesses. Sécheresse de la gorge avec soif vive. Diarrhée. Pouls, 100. Pas d'albumine.

20 décembre — Le 606 n'a donné aucun résultat.

OBSERVATION XVII

M... J., 59 ans. Tumeur du sein ayant débuté il y a trois ans.

3 décembre 1910. — Tumeur du volume d'une mandarine, saillante à la surface de la peau, très mobile sur les plans profonds, de couleur rouge violacée.

Injection de 50 centigr. de 606 simplement dissous dans du sérum physiologique au lieu d'élection de Duhot. La douleur est très vive dès l'injection et dure jusqu'au lendemain matin.

5 décembre. — La douleur persiste, mais moins violente, et s'irradie dans les deux membres inférieurs.

Pas de phénomènes généraux, sauf une sensation de soif vive.

7 décembre. — Pas de diarrhée. Pas d'albumine. La température normale jusqu'ici a été de 38° hier au soir. La douleur persiste.

26 décembre. — L'injection de 606 semble avoir eu une action sur la tumeur, qui est un peu moins saillante et moins violacée. L'état général est nettement amélioré.

OBSERVATION XVIII

V... M., 32 ans. Syphilis datant de septembre 1910.

8 décembre 1910. — Chancres multiples du fourreau.

Chancre géant de la région sus-pubienne. Eruption papuleuse généralisée. Plaques muqueuses de la cavité buccopharyngée. Vive céphalée. Examen ultra-microscopique des tréponèmes, positif. Pas d'albumine.

10 décembre. — Il est fait, dans le service de M. le professeur Teissier, par M. Leri, professeur agrégé de Paris, à titre de démonstration de technique, une injection intra-veineuse de 50 centigr. de 606, suivant la technique de M. Leri, que nous avons décrite.

Le soir à 5 heures : vomissements, frissons, sueurs abondantes, température, 39°8, céphalée, douleurs abdominales avec diarrhée.

11 décembre. — Les malaises ont complètement disparu.

14 décembre. — La céphalée a disparu.

16 décembre. — Le chancre géant a diminué, les autres se cicatrisent. L'éruption papuleuse persiste.

29 décembre. — Le chancre géant est entièrement cicatrisé. Les papules ont disparu laissant des macules pigmentées.

10 janvier 1911. — Pas de nouveaux accidents. La céphalée vespérale a reparu depuis deux jours.

20 janvier. — La céphalée augmente. On fait une deuxième injection de 606 : 60 centigr. en solution alcaline dans les muscles fessiers.

21 janvier. — Le malade a souffert énormément au niveau de l'injection avec irradiation dans la jambe. La morphine n'a pas calmé la douleur. Pas d'albumine. La céphalée a diminué.

26 janvier. — La céphalée a disparu, mais le malade présente du côté injecté une douleur à type de névrite sciatique avec points douloureux au pli interfessier et au creux poplité.

30 janvier. — Le malade souffre toujours, la marche est gênée.

3 février. — Le malade qui exagérait sans doute ses douleurs, quitte le service. Pas d'accidents syphilitiques. Plus de céphalée.

OBSERVATION XIX

T... J., 38 ans. Accident primitif en 1908. Actuellement, le malade présente une vaste syphilide papulo-squameuse sur le bras et l'avant-bras droit, et d'autres syphilides analogues, mais moins étendues, au front et à la face.

21 janvier 1911. — Injection intra-veineuse de 60 cent. de 606, suivant notre technique.

26 janvier. — Le malade n'a présenté aucun malaise après l'injection, il a eu cependant 38°9 le premier soir. Les syphilides sont moins infiltrées et se sont affaissées.

10 février. — Les lésions sont complètement guéries; il ne reste qu'une légère pigmentation de la peau.

OBSERVATION XX

D... C., 46 ans. Accident primitif en avril 1910. La malade a été traitée en juin dans le service pour une éruption secondaire, par des injections de biiodure.

8 décembre 1910. — Eruption papulo-squameuse généralisée. Plaques muqueuses de la gorge. Céphalée. Albumine: très léger disque. Poids, 48 kilos. Injection de 30 centigr. de 606 dissous dans 6 à 7 cc. de sérum physiologique. L'injection est faite au point d'élection de Duhot dans les deux fesses.

14 décembre. — La malade s'est plainte pendant deux ou trois jours de sécheresse de la bouche. Température, 38° le soir pendant les quatre premiers jours. Actuellement, pas de fièvre, pas d'albumine. L'éruption a pâli.

6 janvier 1911. — L'éruption n'ayant pas disparu, on fait une injection intra-veineuse de 60 centigr. de 606 dissous suivant la technique que nous avons décrite dans 200 cc. de sérum. Le soir, température, 38°3, un peu de céphalée, un vomissement, quelques bourdonnements d'oreilles, pas de troubles oculaires, aucune douleur.

13 janvier. — Dès le lendemain de l'injection, la malade s'est levée et n'a plus ressenti aucun malaise. Comme lésions syphilitiques, il ne reste plus que quelques macules pigmentées, et une pigmentation du cou qui n'a pas été modifiée.

7 février. — L'état est stationnaire.

OBSERVATION XXI

J... E., 30 ans. Chancre syphilitique du sillon balano-préputial datant du 20 novembre 1910. Suintement. Induration. Adénite inguinale. Eruption papuleuse généralisée datant de quelques jours. Violents maux de tête. Aucun traitement spécifique jusqu'à ce jour.

13 janvier 1911. — Injection intra-veineuse alcaline de 606 au pli du coude droit : 50 centigr. Le soir de l'injection, température 38°3, pas de malaises, pas de frissons ni de diarrhée, aucune douleur.

14 janvier. — La céphalée a complètement disparu, l'éruption a beaucoup pâli.

18 janvier. — Le chancre a diminué; l'éruption a presque complètement disparu.

Nouvelle injection de 50 centigr. de 606 en solution alcaline (6 cc. de liquide) dans les muscles fessiers.

20 janvier. — Le malade n'a pas souffert de son injection, il a eu simplement, pendant cinq à six heures, la jambe endolorie comme s'il avait reçu un coup de poing. Aucun accident.

27 janvier. — Le malade quitte le service, le chancre n'est pas encore cicatrisé.

OBSERVATION XXII

G... A., 19 ans. Chancre du sillon balano-préputial. Lymphite dorsale de la verge. Adénites inguinales. Léger disque d'albumine, légère roséole.

23 février. — Injection intra-veineuse de 60 centigr. de 606, Billon-Poulenc, en solution alcaline. La dissolution s'effectue dans de bonnes conditions; une coloration plus jaune, seule, est à noter. Pendant l'injection, un peu de liquide s'est écoulé dans le tissu cellulaire péri-veineux.

24 février. — Température, 38°3 hier soir, soif intense, pas d'albumine.

25 février. — Albuminurie légère, intermittente. Au niveau de l'injection existe une réaction inflammatoire assez marquée avec tendance à l'extension du côté de la racine du membre. Légère réaction d'Herxheimer.

27 février. — Le point de l'injection est toujours rouge, tendu, douloureux; l'extension de la réaction inflammatoire s'est limitée. Température, 38°4 hier soir, 37°4 ce matin. Amélioration des lésions. Pas de malaise.

OBSERVATION XXIII

J... L., 15 ans et demi. Chancre vulvaire en novembre 1910.

25 février 1911. — Roséole généralisée, adénites inguinales et rétrosternomastoïdienne. Plaques muqueuses. Céphalée.

28 février. — Injection intra-veineuse de novarsan Ducatte, 60 centigr. dans 50 cc. de sérum physiologique, la précipitation du 606 a été longue à obtenir, il a fallu XII gouttes de solution de soude et encore VI gouttes pour la redissolution; pendant la préparation il se dégage une forte odeur aliacée. Immédiatement après l'injection, la malade se plaint de souffrir violemment du creux épigastrique et de la gorge, sensation de mauvais goût à la bouche. La respiration devient difficile, la malade fait des inspirations profondes; elle devient très pâle, le pouls est petit, filiforme, incomptable. Puis surviennent des vomissements bilieux et alimentaires; de l'œdème des paupières et de la face. Le cœur bat faiblement. Une injection de caféine ra-

nime la malade. Les douleurs persistent au creux épigastrique et à la gorge; il s'y ajoute de violentes douleurs abdominales.

1^{er} mars. — La malade a dormi. L'état général est meilleur; pas de fièvre; l'œdème persiste; les vomissements ont cessé dans la soirée. Anurie complète.

3 mars. — L'état général est très bon; il ne reste aucun malaise. Urines normales. Amélioration des lésions syphilitiques.

CONCLUSIONS

Sans pouvoir dire ce que l'avenir réserve à l'arsénobenzol, et le considérant actuellement comme un médicament utile dans le traitement des lésions syphilitiques, nous pouvons conclure de l'étude de ces modes d'emploi :

I. — Malgré l'apparente complexité des techniques employées jusqu'à aujourd'hui, l'arsénobenzol ne doit pas être considéré simplement comme un médicament d'exception, mais comme un médicament pratique, que l'avenir rendra plus maniable.

II. — Actuellement, il semble que l'on doit donner la préférence aux injections intra-veineuses : ce sont les plus actives, les moins douloureuses, et elles ne laissent aucune réaction locale.

Il est bon cependant de compléter l'action passagère de cette injection par celle, plus durable, d'une injection alcaline ou neutre.

III. — Des indications spéciales peuvent faire donner la préférence à tel ou tel procédé. Veut-on agir vite ? on emploiera l'intra-veineuse. Craint-on une réaction générale trop violente, dans la syphilis nerveuse, par exemple ? on s'adressera aux intra-musculaires neutres.

IV. — En tout cas, on ne peut dire que le 606 soit absolument inoffensif. Nous avons vu, au cours de ce travail, la variété, et quelquefois la gravité des accidents auxquels il peut donner lieu, il doit donc être manié très prudemment.

Vu :

Le Président de la Thèse,
NICOLAS.

Vu :

Le Doyen,
L. HUGOUNENQ.

PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 15 mars 1911.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- BAYET. — *Annales des maladies vénériennes*, novembre 1910.
- BECK. — *Berliner klin. Wochs.*, 19 décembre 1910.
- BERTIN et BRETON. — *Echo médical du Nord*, 18 décembre 1910.
- BOHAC et SOBOTKA. — *Wiener klin. Wochs.*, 30 juillet 1910.
- DUHOT. — Le 606. Observations sur 185 cas.
- EHRlich. — *Wiener klin. Wochs.*, 4 août 1910.
- *Münchener med. Wochs.*, n° 29, 1910.
- EITNER. — *Münchener med. Wochs.*, 8 novembre 1910.
- EMERY. — *Annales des maladies vénériennes*, octobre 1910.
- HALLOPEAU. — Communication à l'Académie de Médecine, 15 novembre 1910.
- JAMBON. — *Annales des maladies vénériennes*, novembre 1910.
- JANSELME et TOURAINE. — Communication à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 4 novembre 1910.
- KROMAYER. — *Berlin. klin. Wochs.*, 5 septembre 1910.
- LEREDDE. — Communication à la Société de Thérapeutique de Paris, 25 janvier 1911.
- LERI. — *Province médicale*, 14 janvier 1911.
- LEVY-BING et LAFAY. — *Gazette des Hôpitaux*, 20 octobre 1910.
- LOEB. — *Münchener med. Wochs.*, n° 30, 1910.
- MARTIN et DARRÉ. — Communication à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 4 novembre 1910.
- MARTIUS. — *Münchener med. Wochs.*, 20 et 27 décembre 1910.
- MICHAELIS. — *Berliner klin. Wochs.*, 28 juillet 1910.
- MILIAN. — Communication à la Société médicale des Hôpitaux, 4 novembre 1910.
- NEISSER. — *Deutsche med. Wochs.*, n° 26, 1910.

NICOLAS et MOUTOT. — Communication à la Société médicale des Hôpitaux, *Lyon médical*, 26 février 1911.

RAVAUT. — *Presse médical*, 28 décembre 1910.

RAVAUT et VEISSEMBACK. — Communication à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, 16 décembre 1910.

RILLE. — *Berliner klin. Wochs.*, 12 décembre 1910.

SPATZ. — *Wiener med. Wochs.*, n° 27, 1910.

TREUFEL et BEISCLE. — *Deutsche med. Wochs.*, 29 septembre 1910

WECHSELMANN et LANGE. — *Deutsche med. Wochs.*, n°s 30 et 34, 1910.

WECHSELMANN. — *Deutsche med. Wochs.*, n°s 27, 32 et 37, 1910.

VOLK. — *Wiener med. Wochs.*, n° 35, 1910.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	3
CHAPITRE PREMIER. — Étude générale du 606. Posologie.....	4
CHAPITRE II. — Différents procédés d'injections et leurs accidents propres.....	8
1 ^o Injections neutres insolubles.....	9
2 ^o Injections d'une solution acide	17
3 ^o Injections huileuses	19
4 ^o Injections d'une solution alcaline.....	20
5 ^o Injections intra-veineuses.....	24
CHAPITRE III. — Accidents généraux.....	29
CHAPITRE IV. — Avantages et inconvénients comparés des diffé- rents procédés	34
OBSERVATIONS	37
CONCLUSIONS.....	52
